

Patterns of failure after surgical treatment in stage I and IIA of cervical cancer

Ocena niepowodzeń po leczeniu operacyjnym raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego I i IIA

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 3 (5) 2008

Original article/Artykuł oryginalny

JULIUSZ KOBIERSKI, JANUSZ EMERICH

Ośrodek: Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. zw. dr hab. med. Janusz Emerich

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej AM w Gdańsku
ul. Kliniczna 1 A, 80-402 Gdańsk, Poland
tel. 058 349 34 41

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 2109/1823

Tables/Tabele 8

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 17

Published: 01.09.2008

Summary

Introduction: Cervical cancer is one of the most common malignancy in women. In 2003 cervical cancer was 5th related malignancy in women in Poland. The number of new diagnosed patients was 3439.

Material and methods: The study was performed in 499 patients who had radical hysterectomy because of cervical carcinoma at stage I and IIA. There were groups who had following surgery radiotherapy and the other without radiotherapy.

Results: Metastases nodes were found in 131 patients (26,3%). There were no metastases at stage Ia disease. In stage Ib metastases were found in 24,5% of patients, in stage IIA in 38,5%. 5-year survival in patients without involved lymph nodes was 82,2% and in patients with metastatic nodes was 50,8%. The 5 years survival in women with engaged nodes treated by radiotherapy was observed in 55,5%, however in patients without after surgical radiotherapy was 33,6%.

Conclusions: 1. metastases in pelvic lymph nodes are the significant prognostic factor of long-term survival in treated women, 2. no using after surgical radiotherapy in patient with involved nodes making worse the long-term survival.

Key words: cervical cancer, surgical treatment, failure

Streszczenie

Wstęp: Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Dane statystyczne pokazują, iż w roku 2003 był 5-tym, co do częstości nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W roku 2003 bezwzględna liczba zarejestrowanych zachorowań na raka szyjki macicy wyniosła 3439 przypadków.

Celem pracy była ocena niepowodzeń po leczeniu operacyjnym chorych z rozpoznaniem raka szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania Ia, Ib, IIA według klasyfikacji FIGO.

Materiał i metodyka: Badanie obejmuje 499 pacjentek po radykalnym wycięciu macicy. Wyróżniono grupę chorych podlegającą następowej pooperacyjnej radioterapii oraz grupę, w której nie zastosowano dalszego leczenia.

Wyniki: Bezobjawowe 5-letnie przeżycie kobiet, u których nie obserwowano zajęcia węzłów chłonnych wynosiło 82,2%, przy zajętych węzłach – 50,8%. U chorych z zajętymi węzłami napromienianych 5-letnie bezobjawowe przeżycie stwierdzono u 55,5%, natomiast u nie napromienianych po zabiegu operacyjnym – 33,6%. Stwierdzono, że obecność przerzutów w węzłach chłonnych ma znaczną wartość prognostyczną w ocenie odległego przeżycia badanych kobiet, a nie zastosowanie pooperacyjnej radioterapii u chorych z zajętymi węzłami miednicy znacznie pogarsza wyniki przeżycia.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, leczenie operacyjne, niepowodzenia

INTRODUCTION

Cervical cancer is one of the most frequent malignant neoplasms in women. Statistical data show that in 2003 it was the fifth most frequent malignant neoplasm in women in Poland. In 2003, the absolute number of reported cases of cervical cancer was 3439 [1,2].

The method of treatment has a significant effect on the results of cervical cancer therapy. According to the general opinion, patients in stage Ia, Ib, IIA can be treated both surgically and with radiation therapy only. For patients in stage IIB, III, IV, the method of choice is radium therapy. The choice of therapeutic method in clinical stage I and IIA depends on the hospital and medical staff, as the results of both surgical treatment and radiation therapy do not differ at this stage of advancement of the cancer [3-7].

To improve the results of treatment in cervical cancer patients, postoperative radiotherapy is applied as a supplement. According to the majority of authors, this method is recommended especially for the group of patients with high risk of recurrence, i.e. patients with metastases to lymph nodes, with invasion of parametrial tissue, deep infiltration of cervix with neoplastic tissue, and with occurrence of neoplastic cells in the line of surgical section of the vaginal sleeve [5,8-10].

Failures of surgical or combined surgical and radiation treatment of cervical cancer include recurrence of the pathogenic process, neoplastic metastases, or both simultaneously. Metastatic changes are spread by lymph or blood routes and can occur within the pelvis as well as outside it [5,6]. The recurrence of neoplastic process of cervical cancer can take place even many years after the therapy has been completed. Treatment of these patients consists only in palliative management and, according to literature data, permanent recovery is impossible in these cases [5].

MATERIAL AND METHODOLOGY

The study was conducted on a group of 499 patients after a radical hysterectomy due to cervical cancer in stage Ia, Ib, IIA. The largest subgroup was constituted by patients with clinically diagnosed stage Ib – 410 patients (82.2%), the smallest – patients with clinically diagnosed stage Ia – 11 patients (2.2%). The IIA stage of clinical advancement was diagnosed in 78 patients (15.6%).

The disease was diagnosed on the basis of gynaecological examination and of histopathological examination of material collected from the disc of the vaginal part of uterine cervix, cervical canal and uterine cavity. Surgical treatment included a complete removal of the uterus and both iliac and obturator lymph nodes. If direct examination detected neoplastic cells in lymph nodes, the common iliac lymph nodes and the paraortal lymph nodes were resected.

WSTĘP

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Dane statystyczne pokazują, iż w roku 2003 był 5-tym, co do częstości nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W roku 2003 bezwzględna liczba zarejestrowanych zachorowań na raka szyjki macicy wyniosła 3439 przypadków [1,2].

Istotny wpływ na wyniki leczenia raka szyjki macicy ma sposób przeprowadzonego leczenia. Według ogólnie przyjętych poglądów chore w stopniu zaawansowania Ia, Ib, IIA mogą być leczone zarówno chirurgicznie, jak i wyłącznie napromienianiem. Dla chorych w stopniu zaawansowania IIB, III, IV leczeniem z wyboru jest radioterapia. Wybór metody leczenia w stopniu zaawansowania klinicznego I i IIA uzależniony jest od ośrodka i zespołu lekarzy zajmujących się tą jednostką chorobową, ponieważ wyniki leczenia zarówno chirurgicznego, jak i napromienianiem nie różnią się w tych stopniach zaawansowania [3-7].

Dla uzyskania poprawy wyników leczenia u chorych na raka szyjki macicy stosuje się, jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, pooperacyjną radioterapię. Według większości autorów ten sposób leczenia zalecany jest szczególnie dla chorych z grupy o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby, a więc u pacjentek, u których stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych, inwazję tkanki przymacicz, głębokie naciekanie szyjki macicy przez tkankę nowotworową, a także występowanie komórek nowotworowych w chirurgicznej linii cięcia mankietu pochwy [5, 8-10].

Niepowodzenia po leczeniu chirurgicznym bądź leczeniu skojarzonym chirurgicznym i napromienianiem raka szyjki macicy, polegają na powstaniu wznovy procesu chorobowego, przerzutów nowotworowych lub obu jednocześnie. Zmiany o charakterze przerzutów nowotworowych powstają drogą limfatyczną lub krwionośną i mogą występować zarówno w obrębie miednicy, jak i poza nią [5,6].

Wznowa procesu nowotworowego raka szyjki macicy lub przerzuty nowotworowe mogą wystąpić nawet po wielu latach od zakończenia terapii. Leczenie takich chorych jest tylko postępowaniem paliatywnym, a trwałe wyleczenie według danych z piśmiennictwa jest w tych przypadkach niemożliwe [5].

MATERIAŁ I METODYKA

Badanie obejmuje 499 pacjentek po radykalnym wycięciu macicy z powodu raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania Ia, Ib, IIA. Największą grupę stanowiły pacjentki z rozpoznaniem klinicznym Ib – 410 chorych (82,2%), najmniejszą chore z rozpoznaniem klinicznym Ia – 11 chorych (2,2%). W stopniu zaawansowania klinicznego IIA wyróżniono 78 chorych (15,6%).

Rozpoznanie choroby ustalone było na podstawie badania ginekologicznego oraz badania histopatologicznego materiału pobranego z tarczy części pochwowej

The patients were subdivided into a group undergoing subsequent postoperative radiotherapy and a group where, due to a lower level of advancement of the disease, no postoperative therapy had been applied. Among 499 operated patients, postoperative radiation treatment was applied in 310 patients, which makes 62.1% of the material. In the group of radiated patients, there were 251 of the 410 patients in stage Ib and 59 of the 78 patients (75.6%) in stage IIa.

RESULTS

For an assessment of the therapy results, an analysis of the survival rate of patients in the whole material was conducted, with respect to the postoperative therapy applied as well as such factors as the degree of clinical advancement of the disease, the age of patients, histological type of the neoplasm and the presence of neoplastic cells in lymph nodes.

5-year symptomless survival rate in the analysed material was 75.7% (378 out of 499 treated patients). In the group of patients who underwent postoperative radiation therapy, the 5-year symptomless survival rate was 72.9% (226 out of 310 patients), while in the group where no postoperative radiation was applied this survival rate was 80.4% (152 out of 189 patients).

In the Ia group, no death due to cervical cancer was reported in the analysed material. In the group of Ib clinical advancement, the 5-year symptomless survival rate was 77.3% (317 patients), with 75.8% (188 patients) in the subgroup after postoperative radiotherapy, and 79.6% (129 patients) in the subgroup without postoperative treatment. In the stage IIa, the survival rate was 64.1% (50 patients). In the subgroup with postoperative radiation treatment it was 61% (36 patients), while in the subgroup without postoperative treatment – 73.7% (14 patients) (Tab.1).

szyjki macicy, kanału szyjki i jamy macicy. Leczenie operacyjne polegało na całkowitym usunięciu macicy oraz węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych. W przypadku stwierdzenia w badaniu doraźnym obecności komórek nowotworowych w węzłach usuwano węzły biodrowe wspólne i węzły chłonne paraaortalne.

Wyróżniono grupę chorych, która podlegała następnej pooperacyjnej radioterapii oraz grupę, u której ze względu na małe zaawansowanie choroby nie zastosowano leczenia pooperacyjnego. Spośród 499 operowanych chorych, pooperacyjną radioterapię zastosowano u 310 chorych, co stanowi 62,1% całego materiału. W grupie chorych napromienianych znalazło się 251 z 410 chorych w stopniu Ib oraz 59 z 78 chorych (75,6%) w stopniu IIa.

WYNIKI

Dla oceny wyników leczenia przeprowadzono analizę przeżycia chorych w całym materiale z uwzględnieniem zastosowanego leczenia pooperacyjnego, biorąc pod uwagę takie czynniki jak: stopień zaawansowania klinicznego, wiek chorych, typ histologiczny nowotworu oraz obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych.

5-letnie bezobjawowe przeżycie w analizowanym materiale wynosiło 75,7% (378 spośród 499 leczonych chorych). W grupie chorych napromienianych pooperacyjnie 5-letnie bezobjawowe przeżycie wynosiło 72,9% (226 z 310 chorych), w grupie nie podlegającej pooperacyjnej radioterapii przeżycie to wynosiło 80,4% (152 z grupy 189 chorych).

W stopniu Ia nie odnotowano w analizowanym materiale żadnego zgonu z powodu raka szyjki macicy. W stopniu zaawansowania klinicznego Ib 5-letnie bezobjawowe przeżycie wynosiło 77,3% (317 chorych), przy czym w grupie pacjentek leczonych pooperacyjnie radioterapią wynosiło 75,8% (188 chorych), natomiast w grupie pacjentek nie leczonych po zabiegu operacyjnym - 79,6% (129 chorych). W stopniu IIa przeżycie wynosiło 64,1% (50 chorych). W grupie leczonych pooperacyjnie radioterapią wynosiło 61% (36 chorych), natomiast w grupie chorych nie leczonych - 73,7% (14 chorych) (tab1.).

Analizując typ histologiczny nowotworu, jako czynnik dodatkowy, wyniki leczenia przedstawiają się

Tab. 1. Results of treatment in patients with cervical cancer, with respect to the stage of clinical advancement

Stage of advancement	Number of patients	5-year symptomless survival rate	
		n	%
I a	11	11	100%
I b	410	317	77,3%
II a	78	50	64,1%
Total	499	378	75,7%

Tab. 1. Wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania	Liczba chorych	5 letnie bezobjawowe przeżycie	
		n	%
I a	11	11	100%
I b	410	317	77,3%
II a	78	50	64,1%
Razem	499	378	75,7%

With respect to the histological type of the neoplasm as an additional factor, the results were as follows: for the whole group of patients in clinical stage Ia – IIa, belonging to the subgroup 1 (giant cell carcinoma of squamous cell origin, cornifying), the 5-year symptomless survival rate was 76.5%. In the subgroup 2 (giant cell carcinoma of squamous cell origin, non-cornifying), the 5-year symptomless survival rate was 76.4%. In the subgroup of patients with small cell carcinoma (type 3), the 5-year symptomless survival rate was 64.7%. In the subgroup with a histological diagnosis of type 4 (intra-cervical adenocarcinoma, endometrial carcinoma, pale cell carcinoma), the 5-year symptomless survival rate was 65.0%. In the subgroup where squamous cell adenocarcinoma (type 5) had been diagnosed, the 5-year symptomless survival rate was 61.2%. The analysis of the material indicates that worse therapeutic results are reported in case of small cell carcinoma and squamous cell adenocarcinoma (Tab.2).

The survival analysis included also, as a supplementary factor, the presence of neoplastic cells in lymph nodes. The therapeutic results within the analysed material were as follows: in the group of 368 patients in whom no occupation of lymph nodes was detected, the 5-year symptomless survival rate was 82.2%. Among 131 patients with metastases to lymph nodes, the 5-year symptomless survival rate was 50.8%. In the group of patients where postoperative radiation therapy was applied, the survival rate was 55.5%, while in the group without postoperative treatment – 33.6% (Tab.3).

Tab. 2. Results of 5-year symptomless survival rate with respect to the histopathological diagnosis

Histopathological diagnosis	5-year symptomless survival rate (%)
Ca planoepitheliale macrocellulare keratoplasticum	76,5%
Ca planoepitheliale macrocellulare nonkeratoplasticum	76,4%
Ca planoepitheliale microcellulare	64,7%
Adenoca endocervicale Adenoca endometriale Adenoca mesonephroides	65,0%
Ca adenosquamosum	61,2%

Tab. 3. Results of 5-year symptomless survival rate with respect to the occupation of lymph nodes

	5-year symptomless survival rate (%)
The whole group (IA – IIA)	75,7%
Lymph nodes (+)	50,8%
Radiation therapy (+)	55,5%
Radiation therapy (–)	33,6%

w następujący sposób. W grupie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego Ia – IIa zaliczonych do typu 1 (rak płaskonabłonkowy wielkokomórkowy rogowaciejący) 5-letnie bezobjawowe przeżycie dla całej grupy wyniosło 76,5%. W grupie chorych, u których występował typ 2 (rak płaskonabłonkowy wielkokomórkowy nierogowaciejący) 5 letnie bezobjawowe przeżycie stwierdzono u 76,4%. W grupie pacjentek, u których występował rak drobnokomórkowy (typ 3) 5-letnie bezobjawowe przeżycie odnotowano u 64,7%. W grupie chorych z 4 typem rozpoznania histologicznego (rak gruczołowy wewnątrzszyjkowy, rak endometrialny, rak jasnokomórkowy), 5-letnie bezobjawowe przeżycie wyniosło 65,0%. W grupie chorych, u których rozpoznano raka gruczołowo-płaskonabłonkowego – (typ 5), 5 letnie bezobjawowe przeżycie wyniosło 61,2%. Z analizowanego materiału wynika, że gorsze wyniki leczenia obserwuje się w raku drobnokomórkowym i raku gruczołowo-płaskonabłonkowym (tab.2.).

W analizie przeżywalności wzięto pod uwagę obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych jako czynnik dodatkowy. Wyniki leczenia chorych w analizowanym materiale przedstawiały się następująco. W grupie 368 chorych, u których nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych, 5-letnie bezobjawowe przeżycie wyniosło 82,2%. Przeprowadzona analiza materiału wykazała, że u 131 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, 5-letnie bezobjawowe przeżycie stwierdzono u 50,8%. W grupie leczonych, u których zastosowano po zabiegu operacyjnym radioterapię przeżycie wyniosło 55,5%, natomiast w grupie pacjentek nie leczonych po zabiegu operacyjnym - 33,6% (tab.3.).

Tab. 2. Wyniki 5-letniego bezobjawowego przeżycia z uwzględnieniem rozpoznania histopatologicznego

Rozpoznanie histopatologiczne	5 letnie bezobjawowe przeżycie (%)
Ca planoepitheliale macrocellulare keratoplasticum	76,5%
Ca planoepitheliale macrocellulare nonkeratoplasticum	76,4%
Ca planoepitheliale microcellulare	64,7%
Adenoca endocervicale Adenoca endometriale Adenoca mesonephroides	65,0%
Ca adenosquamosum	61,2%

Tab. 3. Wyniki 5-letniego bezobjawowego przeżycia z uwzględnieniem zajęcia węzłów chłonnych

	5 letnie bezobjawowe przeżycie (%)
Cała grupa (IA – IIA)	75,7%
Węzły chłonne (+)	50,8%
Radioterapia (+)	55,5%
Radioterapia (–)	33,6%

On the basis of the research material, an analysis of therapy failures was carried out. Among 499 patients, 150 persons (30%) suffered from a relapse of the disease. In 132 out of 150 patients (88%), the relapse occurred within the 5-year observation period, while in 18 out of 150 patients (12%), it occurred after a period of more than 5 years. 116 patients died of cervical cancer (23.2%).

The relapses of the disease occurred mostly as local recurrences of neoplastic process in vaginal stump or in pelvis minor, but also as distant metastases (Tab.4).

The relation between a relapse of the disease and the stage of its clinical advancement was analysed as well. In the stage Ia, a relapse was reported in only 1 patient out of 11 (9.0%). In the stage Ib, there were relapses in 120 out of 410 patients (29.3%). In the stage IIa, a relapse occurred in 29 out of 78 patients (37.2%). The data are statistically significant ($p=0.02$) (Tab.5).

On the basis of the collected material the relation between a relapse of the disease and the histopathological diagnosis has been examined. The frequency of relapses according to the type of carcinoma has been presented in Table 6.

The material was also analysed with respect to the relation between the presence of neoplastic cells in lymph nodes in postoperative material and the relapses of the disease. In 96 out of 150 patients (64%), metastases to lymph nodes were found in postoperative material, while in 54 out of 150 patients (36%), histopathological examination detected no neoplastic cells in lymph nodes (Tab.7).

W badanym materiale dokonano analizy niepowodzeń w leczeniu. Spośród 499 leczonych chorych nawrót choroby wystąpił u 150 chorych (30%). U 132 z 150 chorych (88%) nawrót choroby wystąpił w okresie obserwacji do 5 lat, a u 18 z 150 chorych (12%) nawrót procesu nowotworowego wystąpił po okresie dłuższym niż 5 lat. 116 chorych zmarło z powodu raka szyjki macicy (23,2%).

Nawroty choroby występowały głównie jako wznowy miejscowe procesu nowotworowego w kikucie pochwy lub miednicy mniejszej, ale także jako przerzuty odległe (tab.4.).

Dokonano analizy zależności między wystąpieniem nawrotu choroby nowotworowej a stopniem zaawansowania klinicznego. W stopniu zaawansowania klinicznego Ia tylko u jednej na 11 chorych (9,0%) stwierdzono nawrót choroby. W stopniu zaawansowania klinicznego Ib nawrót choroby zaobserwowano u 120 na 410 chorych (29,3%). W stopniu zaawansowania klinicznego IIa nawrót choroby stwierdzono u 29 na 78 chorych (37,2%). Wartości te są statystycznie znamienne ($p=0,02$) (tab.5.).

W zgromadzonym materiale przeanalizowano zależność pomiędzy wystąpieniem nawrotu choroby a rozpoznaniem histopatologicznym. Częstość występowania nawrotu choroby w zależności od rozpoznania histopatologicznego przedstawiono w tabeli 6.

W badanym materiale dokonano analizy współzależności pomiędzy obecnością komórek nowotworowych w węzłach chłonnych w materiale pooperacyjnym a występowaniem nawrotów choroby nowotworowej. U 96 z 150 chorych (64%) stwierdzono w materiale pooperacyjnym przerzuty do węzłów chłonnych, natomiast u 54 z 150 chorych (36%) badanie histopatolo-

Tab. 4. Location of the relapse of cervical cancer

Relapse of the disease	Number of patients	Relative share
Local relapse	82	54,7%
Distant metastases	24	16%
Local relapse and distant metastases	44	29,3%
Total	150	100%

Tab. 5. Frequency of neoplastic disease relapses with respect to the stage of clinical advancement

Stage of advancement	Number of patients	Number of patients with a disease relapse	Percentage share
I a	11	1	9,0%
I b	410	120	29,3%
II a	78	29	37,2%
Total	499	150	30,0%

Tab. 4. Lokalizacja nawrotu raka szyjki macicy

Nawrót choroby	Liczba chorych	Udział względny
Wznowa miejscowa	82	54,7%
Przerzuty odległe	24	16%
Wznowa miejscowa i przerzuty odległe	44	29,3%
Razem	150	100%

Tab. 5. Częstość wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej z uwzględnieniem stopni zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania	Liczba chorych	Liczba chorych z nawrotem choroby	Udział procentowy
I a	11	1	9,0%
I b	410	120	29,3%
II a	78	29	37,2%
Razem	499	150	30,0%

The analysis of the material indicates that a relapse of the disease occurred in 73.3% of the patients with neoplastic cells detected in lymph nodes in postoperative material and in 14.7% of the patients without metastases to lymph nodes (Tab.8).

A multifactorial analysis of selected parameters was carried out with respect to their prognostic value in the assessment of failures in the therapy of cervical cancer. The analysis included the stage of clinical advancement, the age of patients, their histopathological diagnosis, the metastases to lymph nodes, and the radiation therapy. The values obtained in the Cox model indicate that metastases of neoplastic cells to lymph nodes have the highest prognostic value (p=0.0001), then, successively: radiation therapy (p=0.00039), stage of clinical advancement (p=0.00129), histopathological diagnosis (p=0.00164), age of patients (p=0.278).

Tab. 6. Frequency of neoplastic disease relapses with respect to the histopathological diagnosis

Histopathological diagnosis	Number of patients	Number of patients with a disease relapse	Percentage share
Ca planoepitheliale macrocellulare keratoplasticum	68	20	29,4%
Ca planoepitheliale macrocellulare nonkeratoplasticum	351	97	27,6%
Ca planoepitheliale microcellulare	23	8	34,8%
Adenoca endocervicale Adenoca endometriale Adenoca mesonephroides	41	18	43,9%
Ca adenosquamosum	16	7	43,8%

Tab. 7. Occupation of lymph nodes in patients with a disease relapse

Lymph nodes	Number of patients	Relative share
Occupied	96	64%
Not occupied	54	36%
Total	150	100%

Tab. 8. Frequency of neoplastic disease relapses with respect to the occupation of lymph nodes

Lymph nodes	Number of patients	Number of patients with a disease relapse	Percentage share
Occupied	131	96	73,3%
Not occupied	368	54	14,7%

giczne nie wykazało obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych (tab.7.).

Z analizowanego materiału wynika, że do wystąpienia nawrotu choroby doszło u 73,3% chorych ze stwierdzoną obecnością komórek nowotworowych w węzłach chłonnych w materiale pooperacyjnym i u 14,7% chorych, u których nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych (tab.8.).

W badanym materiale przeprowadzono analizę wieloczynnikową wybranych parametrów w ocenie niepowodzeń w leczeniu raka szyjki macicy, jako czynników prognostycznych. W analizie wzięto pod uwagę stopień zaawansowania klinicznego, wiek chorych, rozpoznanie histopatologiczne, zajęcie węzłów chłonnych, radioterapię. Z uzyskanych wartości według modelu Coxa wynika, że najwyższą wartość prognostyczną ma zajęcie węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe (p.=0,0001), następnie w kolejności: radioterapia (p.=0.00039), stopień zaawansowania kli-

Tab. 6. Częstość występowania nawrotu choroby z uwzględnieniem rozpoznania histopatologicznego

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych	Liczba chorych z nawrotem choroby	Udział procentowy
Ca planoepitheliale macrocellulare keratoplasticum	68	20	29,4%
Ca planoepitheliale macrocellulare nonkeratoplasticum	351	97	27,6%
Ca planoepitheliale microcellulare	23	8	34,8%
Adenoca endocervicale Adenoca endometriale Adenoca mesonephroides	41	18	43,9%
Ca adenosquamosum	16	7	43,8%

Tab. 7. Zajęcie węzłów chłonnych u chorych z nawrotem choroby

Węzły chłonne	Liczba chorych	Udział względny
Zajęte	96	64%
Nie zajęte	54	36%
Razem	150	100%

Tab. 8. Częstość występowania nawrotu choroby nowotworowej z uwzględnieniem zajęcia węzłów chłonnych

Węzły chłonne	Liczba chorych	Liczba chorych z nawrotem choroby	Udział procentowy
Zajęte	131	96	73,3%
Nie zajęte	368	54	14,7%

DISCUSSION

The analysis of therapy results reveals explicit dependence of the final therapeutic results upon the stage of clinical advancement of the disease. The results of the therapy in 11 patients in the stage Ia are very good and amount to 100% of 5-year symptomless survival rate. The therapeutic results of the stage Ib and IIa in the research material do not differ from literature data, either, and reach the following rates: in stage Ib – 77.3%, and in stage IIa – 64.1% of 5-year symptomless survivals [10-13].

The results of therapy presented in literature allow to determine the prognostic factors which have an effect on the final therapeutic results. The majority of authors are of the opinion that the basic risk factor is the metastasis to lymph nodes [14], followed by the histological type of carcinoma and the size of primary lesion [5-7,15]. The presented results confirm many authors' opinion that the final therapeutic results of cervical cancer patients depend on the metastases of lymph nodes and on the size of primary lesion.

Some authors emphasize that metastases to several groups of lymph nodes constitute a worse prognostic factor than a metastasis occupying one group of lymph nodes [5,7,14].

In our own research material, the type of microscopic texture of the carcinoma proved to be a statistically significant prognostic factor in the multifactorial analysis. The best therapeutic results were achieved in patients with the diagnosis of giant cell carcinoma of squamous cell origin, cornifying (type 1). In this group of patients the 5-year symptomless survival rate was 76.5%. Much worse results were obtained in patients with adenocarcinoma (type 4) – 65%, and small cell carcinoma (type 3) – 64.7% of 5-year symptomless survivals. The worst results were observed in patients with squamous cell adenocarcinoma. The 5-year symptomless survival rate for this group was only 61.2%. In literature there are similar data concerning the effect of the histological type of cervical carcinoma on the results of therapy. Some authors have also observed worse results in case of adenocarcinoma than in case of squamous cell carcinoma [16,17].

To improve the therapeutic results in patients with cervical carcinoma, postoperative radiation therapy is applied as a supplement of surgical treatment. According to the majority of authors, this method is recommended especially for the group of patients with high risk of recurrence, i.e. patients with metastases to lymph nodes, with invasion of parametrial tissue, deep infiltration of cervix with neoplastic tissue, and with occurrence of neoplastic cells in the line of surgical section of the vaginal sleeve [5,6].

nicznego ($p=0,00129$), rozpoznanie histopatologiczne ($p=0,00164$), wiek chorych ($p=0,278$).

DYSKUSJA

Analiza wyników leczenia wskazuje na bardzo wyraźną zależność ostatecznych wyników od stopnia zaawansowania klinicznego. Wyniki leczenia uzyskane u 11 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego Ia są bardzo dobre i wynoszą 100% 5 letnich bezobjawowych przeżyć. Wyniki leczenia w przedstawionym materiale w stopniu zaawansowania klinicznego Ib i IIa również nie odbiegają od przedstawionych w piśmiennictwie i wynoszą odpowiednio: w stopniu zaawansowania klinicznego Ib 77,3%, w stopniu IIa 64,1% 5 letnich bezobjawowych przeżyć [10 – 13].

Przedstawiane w piśmiennictwie wyniki leczenia pozwalają określić czynniki prognostyczne, które mają wpływ na ostateczne wyniki leczenia. Większość autorów uważa, że podstawowym czynnikiem ryzyka jest zajęcie węzłów chłonnych [14], następnie typ histologiczny nowotworu i wielkość zmiany pierwotnej [5-7,15]. Przedstawione wyniki potwierdzają opinię wielu autorów wskazującą na to, że ostateczne wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy zależą od zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkości zmiany pierwotnej.

Część autorów podkreśla, że zajęcie kilku grup węzłów chłonnych jest czynnikiem prognostycznie gorszym, niż zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych [5,7,14].

W analizowanym własnym materiale, rodzaj utkania mikroskopowego nowotworu okazał się być czynnikiem prognostycznym statystycznie znamionym w wykonanej wieloczynnikowej analizie. Najlepsze wyniki leczenia uzyskano u chorych, u których rozpoznano raka płaskonabłonkowego wielkokomórkowego rogowaciejącego (typ 1). W tej grupie chorych 5 letnie bezobjawowe przeżycie wyniosło 76,5%. Znacznie gorsze wyniki leczenia uzyskano wśród chorych, u których stwierdzono raka gruczołowego (typ 4) - 65%, a także raka drobnokomórkowego (typ 3) - 64,7% 5 letnich bezobjawowych przeżyć. Natomiast najgorsze wyniki leczenia uzyskano u chorych, u których występował rak gruczołowo-płaskonabłonkowy. Dla tej grupy okres 5 letniego przeżycia bez objawów wznowy wyniósł tylko 61,2% chorych. W piśmiennictwie wpływ typu histologicznego raka szyjki macicy na wyniki leczenia przedstawia się podobnie. Część autorów również stwierdziła gorsze wyniki leczenia chorych z rakiem gruczołowym niż z rakiem płaskonabłonkowym [16,17].

Dla uzyskania poprawy wyników leczenia u chorych na raka szyjki macicy stosuje się, jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, pooperacyjną radioterapię. Według większości autorów ten sposób leczenia zalecany jest szczególnie dla chorych z grupy o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby, a więc u pacjentek, u których stwierdza się przerzuty do węzłów chłon-

Multicentre research indicates that irradiating patients has considerable effect on reducing the percentage of neoplastic pelvic relapses. In cases without radiation treatment, the rate is 84%, in patients after radiation therapy it drops to about 50% [5,6].

Literature data show that in the group of patients with disease relapses, in 90% of cases local relapses with distant metastases occurred within 2 years, and in 96% - within 5 years after the surgical treatment [4,7,10,15]. In our own research material, 88% of relapses occurred within 5 years, and 12% - more than 5 years after the operation. The final therapeutic results in patients with cervical carcinoma revealed, however, a highly significant effect of the supplementary radiation therapy in patients with neoplastic cells in pelvic lymph nodes, detected in histopathological examination of postoperative material. Some authors state that in the group of patients without metastases to lymph nodes, treated surgically and with supplementary radiation therapy, the 5-year survival rate without relapses of the disease reaches 85%. In the group of patients with metastases to lymph nodes, treated in the same way, the results are worse and amount to 60% [5,10].

CONCLUSIONS

1. The 5-year symptomless survival rates of cervical cancer patients, obtained in the research groups, confirm a close relation between the chances of recovery and the stage of advancement of the neoplastic process.
2. The observed results indicate that prognoses are much worse for the patients with the histological diagnosis of squamous cell adenocarcinoma.
3. A relation has been found between the frequency of disease relapses and the stage of clinical advancement of the neoplastic process.
4. The percentage of relapses of the disease is considerably higher in the group of patients where metastases of the neoplastic process to pelvic lymph nodes have been diagnosed.
5. The lack of postoperative radiation treatment in patients with metastases to pelvic lymph nodes lowers considerably the rate of survival without a relapse of the disease.
6. Neoplastic metastases to pelvic lymph nodes constitute the most valuable prognostic factor in the present multifactorial analysis of selected parameters in the assessment of therapeutic failures.

nych, inwazję tkanki przymacicz, głębokie naciekanie szyjki macicy przez tkankę nowotworową, a także występowanie komórek nowotworowych w chirurgicznej linii cięcia mankietu pochwy [5,6].

Badania wielośrodkowe pokazują, że napromienianie chorych ma znaczny wpływ na zmniejszenie odsetka wystąpienia wznowy nowotworowej w miednicy. W przypadkach nienapromienianych odsetek ten wynosi 84%, w przypadkach napromienianych spada do około 50% [5,6].

Z danych przedstawionych w piśmiennictwie wynika, że w grupie chorych z nawrotem choroby, w 90% przypadków, wznowy miejscowe łącznie z przerzutami odległymi wystąpiły w okresie do 2 lat, a w 96% - w okresie do 5 lat od zabiegu operacyjnego [4,7,10,15]. W przedstawionym własnym materiale 88% nawrotów choroby wystąpiło w okresie do 5 lat, natomiast 12% po okresie dłuższym niż 5 lat od zabiegu operacyjnego. Natomiast bardzo istotny wpływ na ostateczne wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy miało zastosowanie uzupełniającej radioterapii u chorych, u których w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych miednicy. Niektórzy autorzy podają, że w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych leczonych operacyjnie i uzupełniająca radioterapia, 5 letnie przeżycie bez nawrotu choroby wynosi 85%. W grupie chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi leczonych w ten sam sposób ostateczne wyniki są gorsze i wynoszą 60% [5,10].

WNIOSKI

1. Uzyskane wyniki 5 letniego bezobjawowego przeżycia u chorych na raka szyjki macicy w badanej grupie, świadczą o ścisłej zależności pomiędzy możliwością wyleczenia a zaawansowaniem procesu nowotworowego.
2. Obserwowane wyniki leczenia wskazują na znacznie gorsze rokowanie chorych, u których rozpoznano histologicznie raka gruczołowo-płaskonabłonkowego.
3. Stwierdzono istnienie związku pomiędzy częstością występowania nawrotu choroby a zaawansowaniem klinicznym procesem nowotworowym.
4. Odsetek nawrotów choroby jest znacznie wyższy wśród chorych, u których stwierdzono zajęcie przez proces nowotworowy węzłów chłonnych miednicy.
5. Brak zastosowania pooperacyjnej radioterapii u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi miednicy znacznie pogarsza wyniki przeżycia bez nawrotu choroby.
6. Zajęcie przez proces nowotworowy węzłów chłonnych miednicy jest czynnikiem prognostycznym posiadającym najwyższą wartość w przeprowadzonej wieloczynnikowej analizie wybranych parametrów w ocenie niepowodzeń w leczeniu.

Piśmiennictwo / References:

1. **Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Katoński W:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2005.
2. **Wronkowski Z, Zwierko M:** Epidemiologia raka szyjki macicy.[w:] S. Majewski, M. Sikorski (red.): Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV. Wydawnictwo CZELEJ, Lublin 2006.
3. **Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J:** Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992, 70: 648-655.
4. **Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa F:** Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet* 1997, 350: 535-540.
5. **Perez CA, Knapp RC, DiSaia P, Young R:** Gynecologic tumors. De Vita Jr. V, Hellman S, Rosenberg S: Cancer Principles and practice of oncology. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 2002.
6. **Kodaira T:** Long-term clinical outcomes of postoperative pelvic radiotherapy with or without prophylactic paraaortic irradiation for stage I-II cervical carcinoma with positive lymph nodes: retrospective analysis of predictive variables regarding survival and failure patterns. *Am J Clin Oncol* 2004; Apr; 27(2):140-8.
7. **Emerich J:** Leczenie operacyjne raka szyjki macicy. W: Markowska J. (red). Onkologia Ginekologiczna. Wydawnictwo Urban & Partner. Wrocław 2002.
8. **Markowska J (red):** Onkologia Ginekologiczna. Wydawnictwo Urban & Partner. Wrocław 2002.
9. **Markowska J (red.):** Onkologia ginekologiczna. Tom 1, Urban i Partner, Wrocław 2006.
10. **Alvarez RD, Soong S-J, Kinney WK, et al.:** Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990;35:130.
11. **Chen SW:** Early stage cervical cancer with negative pelvic lymph nodes: pattern of failure and complication following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(1):81-6.
12. **Uno T et al.:** Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2005; Feb; 96(2): 335-40.
13. **Yeh.SA:** Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999 Jan;72(1):10-5
14. **Poręba R, Pozowski J:** Ocena szczytu raka szyjki macicy w stopniu IB i IIA w drogach chłonnych. *Ginekologia i Położnictwo – Medical Project* 2007; 3(5): 33-40.
15. **Alvarez RD, Gelder MS, Gore H et al.:** Radical hysterectomy in the treatment of patients with bulky early stage carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 539-542.
16. **Zaino RJ, Ward S, Delgado G et al.:** Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 69: 1750-1758.
17. **Dos Reis R:** Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: An outcomes analysis. *Gynecol Oncol*. 2007; Sep 11.